

氏 名	岩 本 陸
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4350 号
学位授与の日付	平成22年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Induction of connective tissue growth factor in the pressure-overloaded heart was ameliorated by angiotensin II type I receptor blocker olmesartan (圧負荷の心臓モデルにおける結合組織成長因子の誘導は AT1受容体阻害薬であるオルメサルタンにより改善された)
論文審査委員	教授 伊藤 浩 教授 西堀 正洋 准教授 和田 淳

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

結合組織成長因子 (CTGF) は線維化を調節する分泌型蛋白である。我々は腹部大動脈縮窄による圧負荷心モデルを用いて CTGF の発現

を検討した。持続的にオルメサルタン、ヒドララジン、生理食塩水を投与したラットの圧負荷心モデルにて、CTGF の発現、心筋肥大、線維化に対する評価をおこなった。CTGF と TGF- $\beta$ 1 を持続注入したラットでも心機能を検討した。腹部大動脈縮窄後3日目の圧負荷心モデルで CTGF の発現は増加しており、血管周囲の線維化領域に発現していた。圧負荷後28日目、オルメサルタン投与群とヒドララジン投与群に血圧には有意差を認めなかったが、CTGF の発現はオルメサルタン投与群で減少していた。心肥大、線維化領域、血中 TGF- $\beta$ 1 濃度に関してはヒドララジン投与群、生理食塩水投与群と比しオルメサルタン投与群で優位に減少していた。また生食投与群に比しオルメサルタン投与群で心機能も有意に保たれていた。CTGF と TGF- $\beta$ 1 を注入したラットにおいてオルメサルタン投与群では心機能の改善がみられた。以上の結果より圧負荷心モデルにおいてオルメサルタンは降圧効果とは関係なく、CTGF の発現を減じ、血管周囲の線維化を減少させ、圧負荷心モデルでの心機能を改善する可能性があると考えられた。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、ラット圧負荷モデルにおいて、心臓の線維化を調節する分泌型蛋白である結合組織成長因子 (CTGF) の発現とそれに及ぼす angiotensin-receptor blocker (ARB) のオルメサルタンの影響を検討したものである。圧負荷3日目で心筋の血管周囲に線維化とその領域に一致して CTGF の発現亢進が認められた。オルメサルタンを投与することにより、心肥大の抑制と心筋の CTGF 発現の抑制、血中 TGF- $\beta$  濃度の減少が認められた。そして、オルメサルタン投与により心収縮能の低下も抑制された。ARB により心肥大と心筋線維化の抑制が得られるが、その機序に関しては不明な点が多い。それに対して、CTGF という新しい切り口から評価し、重要な知見を得た価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。